https://doi.org/10.17116/dokgastro20176319-25

Трансплантация фекальной микробиоты или пробиотики?

Д.м.н. Е.Л. НИКОНОВ[1]*, к.м.н. В.А. АКСЕНОВ[2]

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова», Москва, Россия; [2]Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины, Оренбург, Россия

В последнее десятилетие благодаря постоянно развивающимся молекулярно-генетическим методам оценки статуса микробиома появляется все больше доказательств значения бактерий-комменсалов для здоровья человека и роли кишечной микробиоты в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта. Большинство опубликованных к настоящему времени сообщений о применении трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) являются описаниями серий случаев и относятся к лечению инфекции *Clostridium difficile* (клостридиальная инфекция), воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженной кишки. Пробиотики имеют значительно более основательную доказательную базу, чем ТФМ и нашли более широкое применение в клинической практике для профилактики и лечения ряда заболеваний ЖКТ, преимущественно ассоциированных с инфекцией, а также патологических процессов, в патогенезе которых важная роль принадлежит иммунологическим расстройствам.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, трансплантация фекальной микробиоты, пробиотики, инфекция Clostridium difficile.

Transplantation of fecal microbiota or probiotics?

E.L. NIKONOV[1], V.A. AKSENOV[2]

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; [2]Interregional Association of Evidence-Based Medicine, Orenburg, Russia

As a result of recent progress in the development of the molecular genetics methods for the evaluation of the intestinal microbiome status, there are increasingly more evidence becoming available during the last evidences that the commensal bacteria exert a great influence on the wellbeing of healthy people, the state of intestinal microbiota, and the development of gastrointestinal diseases. The majority of the literature publications concerning the application of fecal microbiota transplantation (FMT) describe series of clinical cases of Clostridium difficile infection, inflammatory bowel disease, and irritable bowel syndrome. The use of probiotics for the management of these conditions appears to be supported by a more solid evidence-based practice and find a wider range of clinical applications than FMT for the prevention and treatment of various gastrointestinal diseases associated with an infection as well as pathological processes attributable to immune disorders.

Keywords: microbiota, dysbiosis, fecal microbiota transplantation, probiotics, Clostridium difficile infection.

В последнее десятилетие благодаря постоянно развивающимся молекулярно-генетическим методам оценки статуса микробиома появляется все больше доказательств значения бактерий-комменсалов для здоровья человека и роли кишечной микробиоты в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Микробиота кишечника человека представляет собой сбалансированную и саморегулирующуюся микроэкологическую систему, в которой симбионтная микрофлора находится в динамическом равновесии, формирует микробные ассоциации и относится к важнейшим факторам, влияющим на здоровье человека [1].

К понятию «микробиота кишечника» относят всю совокупность бактерий, грибов, вирусов, одноклеточных и других микроорганизмов, населяющих все отделы кишечника, преимущественно толстой кишки [2].

Сложные и взаимовыгодные отношения человека с колонизирующими его желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) микроорганизмами формировались в течение тысячелетий в процессе их совместной эволюции [3]. При этом состав микробиоты каждого человека уникален и рассматривается как генетически обусловленный признак [4].

Функции микробиоты пищеварительного тракта человека достаточно полно изучены (а их описание широко представлено в научно-медицинской литературе) — главным образом это защита кишечника от колонизации оппортунистическими и патогенными микроорганизмами, обеспечение трофики кишечного эпителия, участие в регуляции энергетического гомеостаза и обмене веществ, обеспечение синтеза витаминов, метаболизма пищевых компонентов, холестерина, желчных кислот, регуляция моторики кишечника и содействие формированию иммунитета [5—10].

© Е.Л. Никонов, В.А. Аксенов, 2017

*e-mail: NikonovEL@mos.ru

Дисбиоз и методы коррекции кишечной микробиоты

Баланс кишечной микробиоты является динамичным процессом, постоянно подверженным факторам, которые изменяют количество, структуру и разнообразие его микроорганизмов. Множество исследований продемонстрировали, что к таким факторам относятся генетика, диета, патогенные микроорганизмы, гигиена, радиация, старение, стресс, алкоголь, лекарственные препараты, особенно антибиотики, и другие [11].

Микробиота кишечника относительно устойчива к изменениям, и способность здорового организма к саморегуляции обеспечивает быстрое восстановление после ее кратковременных нарушений. Однако более глубокие изменения при одновременном воздействии нескольких факторов могут продолжаться длительно и приводить к дисбиозу — нарушению качественного и/или количественного состава микробиоты кишечника с развитием микробиологического дисбаланса между ее представителями [12].

Результаты современных исследований показали наличие дисбиоза у пациентов с некоторыми патологическими состояниями, такими как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника (СРК), желудочно-кишечные инфекции, антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, целиакия, колоректальный рак, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, ожирение, бронхиальная астма, ревматоидный артрит и некоторые неврологические заболевания. Однако пока неизвестно, вызывает ли дисбиоз все или часть этих заболеваний, или же нарушения кишечной микробиоты является их следствием [13].

В то же время, независимо от причинно-следственных отношений, восстановление состава и функциональной активности кишечной микробиоты является важной клинической задачей в лечении этих заболеваний. Средствами коррекции кишечной микробиоты при дисбиозе являются:

1) антибиотики;

2) пробиотики — живые микроорганизмы, использование которых в необходимом количестве оказывает лечебно-профилактическое воздействие на организм человека [14];

3) пребиотики — специальные ингредиенты немикробного состава, которые избирательно стимулируют рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника (инулин, лактулоза);

4) синбиотики — продукты, представляющие собой комбинацию пробиотиков и пребиотиков, которые оказывают взаимно усиливающее воздействие на функции желудочно-кишечного тракта и обмен веществ в организме человека [33];

5) трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — введение фекальной суспензии, полученной от здорового человека, в ЖКТ другого человека с целью восстановления стабильной кишечной микробиоты [15].

В данном обзоре освещаются накопленные на сегодня научные доказательства, обосновывающие применение в гастроэнтерологии пребиотиков и ТФМ.

Трансплантация фекальной микробиоты

Применение фекалий в лечебных целях имеет давнюю историю. По сообщениям китайских исследователей [16], применение фекалий для лечения пищевых отравлений и тяжелой диареи практиковалось известным китайским врачом Ге Хонгом еще более 1500 лет назад. Позднее китайский врач и фармаколог XVI века Ли Шичжэнь применял различные препараты из фекалий для лечения диареи, запоров, болей в животе и рвоты. В XVII веке о применении фекальной трансплантации для лечения животных сообщал итальянский анатомом F. Acquapendente [17]. Потребление верблюжьих фекалий для лечения дизентерии было описано как немецкими солдатами во время Первой мировой войны, так и бедуинами [18].

В научной медицине первое сообщение о ТФМ появилось только в 1958 г., когда американский хирург B. Eiseman с соавт. описали успешное применение фекальных клизм в лечении четырех пациентов с тяжелым **псевдомембранозным** колитом [19]. Логическим обоснованием применения ТФМ было то, что большинство случаев псевдомембранозного колита развивались после лечения пероральными антибиотиками широкого спектра действия, что могло привести к избыточному росту в кишечнике устойчивых к антибиотикам патогенных бактерий.

К концу XX века были опубликованы исследования о применении ТФМ при целом ряде патологических состояний [20]. Большинство опубликованных к настоящему времени сообщений о применении ТФМ являются описаниями серий случаев и относятся к лечению инфекции *Clostridium difficile* (клостридиальная инфекция), ВЗК и СРК.

Инфекция Clostridium difficile

Инфекция *C. difficile* является наиболее распространенной инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи, т.к. обычно возникает на фоне применения антибиотиков из-за подавления ими кишечной микробиоты, приводя к развитию псевдомембранозного колита. В последние годы клостридиальная инфекция становится все более распространенной и все чаще приводит к серьезным последствиям. В США в 2011 г. зарегистрировано почти 500 тыс. случаев клостридиальной инфекции

и примерно 29 тыс. связанных с ними случаев смерти. С появлением в начале 2000-х годов гипервирулентных штаммов клостридиальной инфекции она становится менее восприимчивой к стандартной терапии. Особенно опасна многократно рецидивирующая клостридиальная инфекция, развивающаяся примерно у четверти пациентов [21]. В этих обстоятельствах ТФМ все чаще используется для лечения многократно рецидивирующей клостридиальной инфекции.

В 2011 г. был опубликован систематический обзор E. Gough и соавт. [22], который включал информацию о 317 пациентах, получивших ТФМ по поводу рецидивирующей клостридиальной инфекции. У 92% пациентов произошло полное выздоровление (у 89% после однократной ТФМ и у 5% после повторной), а у 4% после ТФМ развился рецидив. В течение периода наблюдения зарегистрировано 13 (4%) летальных случаев, 3 (1%) из которых произошли по причине клостридиальной инфекции. Ни одно из исследований, включенных в этот систематический обзор, не являлось рандомизированным клиническим испытанием (РКИ).

Результаты первого РКИ эффективности ТФМ для лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции были опубликованы E. van Nood и соавт. в 2013 г. [23]. В него включались пациенты как минимум с одним рецидивом клостридиальной инфекции, у которых сравнивалась эффективность дуоденальных инфузий донорских фекалий после лечения ванкомицином и промывания кишечника с лечением только ванкомицином или ванкомицином с промыванием кишечника. РКИ было методологически несовершенным, процедура «ослепления» не проводилась.

Излечение после ТФМ было достигнуто у 81% пациентов по сравнению с 31% (p<0,001) после применения только ванкомицина и 23% (p<0,001) после лечения ванкомицином с промыванием кишечника. РКИ было досрочно прекращено после включения в него 43 из запланированных 120 пациентов, так как почти у всех пациентов в двух контрольных группах произошел рецидив.

В 2016 г. было опубликовано первое РКИ с двойным слепым контролем, в котором изучалась эффективность ТФМ у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [24]. В нем 46 пациентов, перенесших три и более рецидива клостридиальной инфекции и получивших полный курс ванкомицина по поводу последнего рецидива, были рандомизированы в группы донорской и аутологичной ТФМ (реинфузии собственных фекалий больных), которая выполнялась посредством колоноскопии.

В группе донорской ТФМ полное излечение достигнуто у 20 из 22 пациентов (90,9%) по сравнению с 15 из 24 (62,5%) в группе аутологичной ТФМ (p=0,042). Всем 9 пациентам, у которых после аутологичной ТФМ развился рецидив клостридиальной инфекции, была проведена донорская ТФМ, приведшая к выздоровлению во всех 9 случаях. Не было никаких осложнений и неблагоприятных побочных эффектов, связанных с ТФМ. Анализ микробиоты показал, что после донорской ТФМ разнообразие и состав микрофлоры кишечника полностью восстанавливались и соответствовали микробиоте здоровых доноров. В этом РКИ неожиданной оказалась эффективность аутологичной ТФМ, хотя она и была меньшей, чем донорская. Интересно также то, что у двух пациентов с рецидивами клостридиальной инфекции после донорской ТФМ объем трансплантата составил 20 и 60 г, в то время как у пациентов с успешной донорской ТФМ он был от 10 до 20 г.

Воспалительные заболевания кишечника

Первое сообщение о применении ТФМ при ВЗК появилось в конце 80-х годов. [25]. В исследование были включены 55 пациентов с язвенным колитом (ЯК), болезнью Крона (БК) и СРК, у которых ТФМ проводилась с помощью ретенционных клизм, в результате чего у 20 из 55 пациентов после однократной ТФМ было достигнуто излечение, а у 9 — значительное симптоматическое улучшение. Методологический уровень исследования был очень низким.

В 2017 г. было опубликовано два систематических обзора с метаанализом, в одном из которых синтезировались результаты отдельных исследований эффективности ТФМ при ВЗК, а в другом — при активном ЯК.

В первый из них были включены 53 исследования (41 — ЯК, 11 — БК и 4 — поушит). В целом клинической ремиссии достигли 36% (201 из 555) пациентов с ЯК, 50,5% (42 из 83) с БК и 21,5% (5 из 23) с поушитом [26]. В когортных исследованиях совокупная доля пациентов, достигших клинической ремиссии, составила 33% (95% ДИ 23—43) для ЯК и 52% (95% ДИ 31—72) для БК. В четырех вошедших в обзор РКИ была установлена высокая эффективность ТФМ в достижении ремиссии при активном ЯК (отношение шансов [ОШ] 2,89; 95% ДИ 1,36—6,13; p=0,006). По результатам субанализа можно предположить, что лучших результатов в достижении ремиссии ЯК можно достичь при увеличении числа процедур ТФМ и введении трансплантата в более низкие отделы ЖКТ. Анализ микробиоты проводился в 24 исследованиях, во многих из которых после ТФМ выявлено увеличение разнообразия кишечной микробиоты и изменение

ее структуры у реципиентов на сходную с таковой у доноров.

В обзор эффективности ТФМ при ЯК было включено 14 когортных исследований и четыре РКИ, опубликованных до февраля 2017 г. [27]. По результатам метаанализа, в который включались только РКИ, клиническая ремиссия была достигнута у 39 из 140 (28%) пациентов в группах донорской ТФМ по сравнению с 13 (9%) из 137 пациентов в группах плацебо (ОШ—3,67; 95% ДИ 1,82—7,39; $p<0,01$. Клинический ответ был достигнут у 69 (49%) из 140 в группах донорской ТФМ по сравнению с 38 (28%) из 137 пациентов в группах плацебо (ОШ=2,48; 95% ДИ 1,18—5,21; $p=0,02$). В когортных исследованиях 39 (24%) из 168 пациентов (95% ДИ 11—40) достигли клинической ремиссии. Авторы исследования пришли к выводу, что ТФМ эффективна в лечении активного язвенного колита, но необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимального числа процедур ТФМ, дозы трансплантата и методов подготовки пациентов.

Синдром раздраженного кишечника

Применение ТФМ при СРК изучено в значительно меньшей степени, чем при клостридиальной инфекции и ВЗК. В 2017 г. S.I. Halkjær и соавт. [28] попытались обобщить в систематическом обзоре весь накопленный в мировой научно-медицинской литературе опыт использования ТФМ для лечения СРК.

В результате систематического поиска источников, размещенных в EMBASE, Cochrane Library и PubMed по март 2017 г., они получили в общей сложности 6 тезисов докладов, одно клиническое наблюдение, одно письмо редактору и один клинический обзор [29]. В конечном счете, авторам удалось оценить применение ТФМ для лечения СРК у 48 пациентов, из которых в 58% случаев ТФМ считали эффективной. Разумеется, такие данные о результатах применения ТФМ при СРК слишком ограничены, чтобы делать какие-либо выводы о ее эффективности при этой патологии.

Пробиотики

Интерес к применению пробиотиков имеет более чем вековую историю. В 1899 г. французский исследователь Анри Тиссье (Henry Tissier) впервые изолировал от новорожденного бифидобактерию, названную им *Bacillus bifidus communis*. Тиссье считал, что бифидобактерии могут вытеснять микроорганизмы, вызывающие диарею, и рекомендовал применение бифидобактерий у новорожденных с этим заболеванием [30].

В начале XX века положительный эффект для здоровья потребителей от приема простокваши с живыми лактобактериями был обнаружен И.И. Мечниковым. В 1917 г. во время вспышки дизентерии немецкий проф. Альфред Ниссле изолировал непатогенный штамм *Escherichia coli* из фекалий солдата, который не пострадал от этой болезни, после чего штамм кишечной палочки Nissle 1917 стал применяться при сальмонеллезе и дизентерии [31].

В 1930 г. японский ученый Минору Широта изолировал штамм Shirota *Lactobacillus casei* для лечения дизентерии [32]. Пробиотик с этим штаммом присутствует на рынке с 1935 г.

Согласно определению, предложенному в 2001 г. ООН и ВОЗ, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватном количестве оказывают положительное влияние на здоровье хозяина [33]. Механизмы взаимодействия пробиотиков с организмом человека включают ряд иммунологических эффектов, такие как активация локальных макрофагов и стимуляция продукции IgA, модулирование цитокинового ответа и индукция толерантности к пищевым антигенам.

К неиммунологическим эффектам пробиотиков относятся участие в переваривании пищи и конкуренция с патогенными бактериями за питательные вещества, изменение местного уровень кислотности (pH) с созданием неблагоприятной среды для патогенных микроорганизмов, продукция бактериоцинов для подавления роста патогенных бактерий, удаление супероксидных радикалов, стимуляция продукции эпителиальных муцинов, повышение функции кишечного барьера и конкуренции с патогенными микробами за рецепторы адгезии [34].

Бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны обладать устойчивостью к низкой pH желудочного сока и желчным кислотам; сохранять жизнеспособность при прохождении через ЖКТ; обладать адгезивностью к кишечному эпителию; быстро размножаться и колонизировать кишечник; обладать способностью к оптимальному росту в кишечнике и самоэлиминации; иметь естественное происхождение и быть безопасными при применении у человека; обладать антагонизмом к условно-патогенной и патогенной микрофлоре; оказывать клинически подтвержденный положительный эффект на здоровье человека; оставаться стабильными при хранении [35].

Применение пробиотиков

В клинической практике пробиотики нашли широкое применение для профилактики и лечения ряда заболеваний ЖКТ, преимущественно ассоциированных с инфекцией, а также патологических процессов, в патогенезе которых важная роль принадлежит иммунологическим расстройствам.

Пробиотики имеют значительно более основательную доказательную базу, чем ТФМ. Об этом свидетельствует тот факт, что к середине 2017 г. в

Medline, крупнейшей библиографической базе данных, содержащей более 75% мировых периодических изданий в области биомедицины, имелось 1257 РКИ, в которых изучались различные аспекты клинического применения пробиотиков. Рассмотрение всей совокупности этих исследований практикующими врачами вряд ли осуществимо, а кроме того, получению ясного представления об эффективности пробиотиков при той или иной патологии препятствует противоречивость результатов многих РКИ, разнородность и малочисленность групп сравнения, разные виды и дозировки пробиотиков, различные сроки наблюдения и т.д. Все это привело к появлению метаанализов, в которых синтезировались данные отдельных РКИ. К середине 2017 г. в Medline имелось 140 метаанализов, в том числе 128 систематических обзоров с метаанализами, в которых изучалось применение пробиотиков.

Для того, чтобы практикующим врачам было легче ориентироваться в этом многообразии информации, Всемирная гастроэнтерологическая организация (ВГО) периодически анализирует и обобщает доказательную базу применения пробиотиков в гастроэнтерологии и публикует практические рекомендации по их использованию. Последняя по времени редакция этих рекомендаций была размещена на веб-сайте ВГО в феврале 2017 г. [36].

В этих рекомендациях приводятся заболевания ЖКТ, при которых пробиотики могут быть эффективны, указываются конкретные пробиотические штаммы или их смеси для каждого заболевания, а также рекомендуемые дозы. К возможным сферам применения пробиотиков в гастроэнтерологии ВГО относит следующие состояния.

1. Лечение острой инфекционной диареи у детей.
2. Профилактика острой диареи у взрослых и детей.
3. Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у взрослых и детей.
4. Профилактика диареи, вызываемой инфекцией Clostridium difficile у взрослых и детей, получающих антибиотики.
5. Профилактика диареи при лучевой терапии.
6. Профилактика побочных эффектов при эрадикации инфекции *Herlicobacter pylori*.
7. Воспалительные заболевания кишечника.

7.1. Профилактика резервуарита и его рецидивов после антибиотикотерапии.

7.2. Индуцирование ремиссии при активном язвенном колите и профилактика его рецидивов.

8. Лечение синдрома раздраженного кишечника.
9. Лечение кишечных колик у новорожденных.
10. Профилактика некротического энтероколита у недоношенных новорожденных.
11. Лечение мальабсорбции лактозы.
12. Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии.
13. Лечение неалкогольной жировой болезни печени.

Заключение

Резюмируя обзор клинических исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков и ТФМ в лечении заболеваний ЖКТ, следует прежде всего отметить несопоставимо бóльшую как по объему, так и по обоснованности и качеству доказательную базу пробитотиков по сравнению с ТФМ. Фактически к настоящему времени убедительные доказательства эффективности ТФМ получены только в отношении рецидивирующей клостридиальной инфекции, а также, хотя и в меньшей степени, язвенного колита.

В то же время, есть все основания полагать, что ТФМ может оказаться эффективнее пробиотиков в лечении рецидивирующей клостридиальной инфекции. Результаты многих отдельных РКИ, метаанализов и систематических обзоров хотя и демонстрируют эффективность пробиотиков в профилактике клостридиальной инфекции, все же не дают достаточно убедительных оснований использовать их для ее лечения [37—43].

Окончательный ответ о сравнительной эффективности пробиотиков и ТФМ при клостридиальной инфекции, как, впрочем, и при других заболеваниях, может дать только прямое сравнение этих методов в хорошо спланированных РКИ.

В отличие от пробиотиков, имеющих давно сформировавшийся правовой статус, существенным препятствием внедрению ТФМ в клиническую практику медицинских учреждений России являются нерешенные вопросы правового регулирования ее применения. С одной стороны, трансплантат фекальной микробиоты подпадает под определение «лекарственное средство», предусмотренное Федеральным законом от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также «биологический материал», данное Федеральным законом от 23 июня 2016 г. №180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Однако конкретные правовые нормы, регламентирующие требования к методам проведения ТФМ, подготовке и качеству донорского материала и отбору доноров, в российском законодательстве в настоящее время отсутствуют [44].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mandal RS, Saha S, Das S. Metagenomic Surveys of Gut Microbiota. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015;13(3):148-158. https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.02.005
2. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceu- ticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:596-603. https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.06.009
3. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):65-80. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.080
4. Maccaferri S, Biagi E, Brigidi P. Metagenomics: key to human gut microbiota. *Dig Dis*. 2011;29(6):525-530. https://doi.org/10.1159/000332966
5. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. https://doi.org/10.1042/bcj20160510
6. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(4):249-264. https://doi.org/10.12932/ap0803
7. Natividad J.M.M., Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol*. 2013;69(1):42-51. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.007
8. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid*. 2013;54(9):2325-2340. https://doi.org/10.1194/jlr.r036012
9. Bäumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016;535(7610):85-93. https://doi.org/10.1038/nature18849
10. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(5285):539-544. https://doi.org/10.1126/science.aad9378
11. Sommer F, Backhed F. The gut-microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227-238. https://doi.org/10.1038/nrmicro2974
12. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006;55(2):205-211. https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817
13. Quilici Flavio Antônio. Manipulation of the intestinal microbiota: the medicine revolution of the 21st century. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2017;54(2):83-84. https://doi.org/10.1590/s0004-2803.2017v54n2-01
14. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;11(8):506-514. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66
15. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):102-111. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.102
16. Zhang F, Luo W, Shi Y, Zhining Fan, Guozhong Ji. Should we standardize the 1700-year old fecal rnicrobiota transplantation? *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1755. https://doi.org/10.1038/ajg.2012.251
17. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacierioiherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(6):475-483. https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000128988.13808.dc
18. Lewis A. Merde: excursions in scientific, cultural, and socio-historical coprology. *Random House*. NY. 1999.
19. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44:854-859.
20. Vindigni SM, Broussard EK, Surawicz CM. Alteration of the intestinal Microbiome. Fecal microbiota transplantation and probiotics for Clostridium difficile and beyond. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(7):615-628. https://doi.org/10.1586/17474124.2013.832501
21. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1539-1548. https://doi.org/10.1056/nejmra1403772
22. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53(10):994-1002. https://doi.org/10.1093/cid/cir632
23. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl 1 Med*. 2013;368(5):407-415. https://doi.org/10.1056/nejmoa1205037
24. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):609-616. https://doi.org/10.7326/m16-0271
25. Borody TJ, George L, Andrews P. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *MedJ Aust*. 1989;150:604.
26. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017 May 9. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx063
27. Costello SP, Soo W, Bryant RV, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):213-224. https://doi.org/10.1111/apt.14173
28. Halkjær SI, Boolsen AW, Günther S, et al. Can fecal microbiota transplantation cure irritable bowel syndrome? *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 14;23(22):4112-4120. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.4112
29. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(6):475-483. https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000128988.13808.dc
30. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la methode de la flore bacterienne de I'intestin. CR. *Soc Biol*. 1906;60:359-361.
31. Nißle Alfred. «Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien». *Medizinische Klinik*. 1918;2:29-33.
32. Sako T. The World's Oldest Probiotic: Perspectives for Health Claims. In: Kneifel W, Salminen ST. *Probiotics and Health Claims*. January 2011, Wiley-Blackwell, 360p. https://doi.org/10.1002/9781444329384
33. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2001.
34. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. February 2017. http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english
35. Sebastián Domingo JJ. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417-429. https://doi.org/10.1016/j.gastre.2016.12.001

36. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015;53:499-509.

37. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. https://doi.org/10.1002/14651858.cd004611.pub2

38. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis*. 2012;16(11):e786-e792. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.06.005

39. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006;149(3):367-372.e1 https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.04.053

40. Evans CT, Johnson S. Prevention of Clostridium difficile infection with probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(suppl.2):S122-S128. https://doi.org/10.1093/cid/civ138

41. O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, Safdar N. Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: A systematic review. *Infection*.2014;42(1):43-59. https://doi.org/10.1007/s15010-013-0496-x

42. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):878-888. https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563

43. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. https://doi.org/10.1002/14651858.cd006095.pub3

44. Васильев А.Н., Горячев Д.В., Гавришина Е.В. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: возможные терапевтические подходы и вопросы правового регулирования. *Биопрепараты*. 2015;54(2):15-23. [Vasilyev A, Goryachev D, Gavrishina E, et al. Fecal microbiota transplantation: therapeutical approaches and regulatory framework. *Biopreparati*. 2015;54(2):15-23. (In Russ.)].

Поступила 31.07.17